



TITLE:

$\beta$ 2-Adrenoreceptor Agonist Inhalation  
During Ex Vivo Lung Perfusion Attenuates  
Lung Injury( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Kondo, Takeshi

---

CITATION:

Kondo, Takeshi.  $\beta$ 2-Adrenoreceptor Agonist Inhalation During Ex Vivo Lung Perfusion Attenuates Lung Injury. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19556>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	近藤 健
論文題目	$\beta_2$ -Adrenoreceptor Agonist Inhalation During Ex Vivo Lung Perfusion Attenuates Lung Injury (体外肺灌流中の $\beta_2$ 受容体アゴニスト吸入は肺障害を緩和する)		

肺移植における脳死ドナー不足に対して、心停止ドナーの活用が一つの対策となり得るが、心停止ドナーには温虚血が存在し、この温虚血による虚血再灌流障害を緩和することが重要である。また近年、国際的にドナー肺の客観的評価および治療に ex vivo lung perfusion (EVLP)の活用が期待されている。一方で、 $\beta_2$  受容体アゴニストは cAMP 生成を促進し、この cAMP により cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)を刺激して肺水腫を軽減する。これまでに温虚血中の  $\beta_2$  受容体アゴニスト吸入による肺保護効果が示されている。今回、新たに、温虚血後であっても、EVLP 中における  $\beta_2$  受容体アゴニスト吸入が肺障害を緩和すると仮説を立てて研究を行った。

KCl を用いて心停止させたビーグル犬を室温に 210 分、安置した。続いて ET-Kyoto 液を用いてフラッシュを行い、肺摘出後に EVLP に接続し、240 分間灌流した。ビーグル犬は  $\beta$  群（プロカテロール、7 例）とコントロール群（コントロール溶媒、6 例）に分け、EVLP 接続 20 分後の換気開始と同時に吸入を施行した。EVLP 中の生理学的データ、灌流液中の IL-8、肺組織の cAMP や CFTR、ATP および TAN (TAN = ATP + ADP + ANP)を評価した。

気道内圧(10.8 vs. 16.8 cmH<sub>2</sub>O)や動肺コンプライアンス(27.0 vs 13.7 ml/cmH<sub>2</sub>O)、肺動脈圧(7.4 vs. 14.1 mmHg)および肺血管抵抗、湿乾重量比(5.7 vs. 8.7 倍)は  $\beta$  群で有意に改善しており、肺保護効果が示唆された。肉眼的所見及び組織学的所見も、コントロール群で肺水腫所見を認めた。EVLP 灌流液の酸素分圧は  $\beta$  群で、やや高値(550 vs. 396 mmHg)であったが、有意差を認めなかった。蛍光免疫染色において  $\beta$  群で CFTR の発現をより多く認めた。EVLP 開始後 70 分の cAMP (4.09 vs. 0.58 pmol/mg)は  $\beta$  群で高値であった。EVLP240 分後の  $\beta$  群 cAMP は低下したが、それでもコントロール群より高値であった(1.23 vs. 0.30 pmol/mg)。EVLP 灌流液中の IL-8 は、EVLP 開始後 70 分の時点で両群とも、ごく低値(0.8 vs 3.6 pg/ml)であった。EVLP 終了時の肺組織中のエネルギーは、ATP および TAN とともに  $\beta$  群で高値であった。

EVLP 中の評価として、生理的データ、特に気道内圧と動肺コンプライアンスが重要とされており、これらの項目において、 $\beta$  群では良好な値を示した。湿乾重量比は肺水腫の程度を反映するものであり、コントロール群より  $\beta$  群で低値であったのは肺水腫が改善していることを意味する。

本実験では cAMP, CFTR とともに、 $\beta$  群で高値であり、前述のメカニズムが機能したものと考えられる。 $\beta$  群の cAMP が時間経過により低下したのは、用いた  $\beta$  受容体アゴニストが短時間作用型であったためと考えられる。

IL-8 は、 $\beta_2$  受容体アゴニストによる cAMP を介した肺水腫軽減効果を阻害することが報告されている。肺移植後に IL-8 は上昇することが報告されており、本実験での EVLP 早期において IL-8 が低値であることは、 $\beta$  受容体アゴ

ニストが肺水腫軽減作用を発揮するにあたって、非常に重要である。			
結論として、肺摘出後、EVLP 中の $\beta_2$ 受容体アゴニスト吸入は、心停止ドナーにおける肺障害を緩和すると考えられる。			
(論文審査の結果の要旨)			
肺移植における脳死ドナー不足に対して、心停止ドナーの活用が対策となり得るが、その際に生じる温虚血障害を緩和することが重要である。また近年、国際的にドナー肺の客観的評価および治療に ex vivo lung perfusion (EVLP)の活用が期待されている。一方、 $\beta_2$ 受容体アゴニストは cAMP 生成を促進し、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)を刺激して肺水腫を軽減する。これまでに温虚血中の $\beta_2$ 受容体アゴニスト吸入による肺保護効果が示されている。今回、新たに、温虚血後であっても、EVLP 中における $\beta_2$ 受容体アゴニスト吸入が肺障害を緩和すると仮説を立てて研究を行った。心停止させたビーグル犬を 210 分安置後、肺を摘出し、240 分間の EVLP を施行した。EVLP 開始 20 分後より $\beta_2$ 受容体アゴニストもしくは対照溶媒の吸入を施行した。気道内圧や動肺コンプライアンス、湿乾重量比は $\beta_2$ 群で有意に改善し、肺保護効果が示唆された。また、 $\beta_2$ 群で肺内の cAMP が高値、CFTR の発現をより多く認めた。結論として、肺摘出後、EVLP 中の $\beta_2$ 受容体アゴニスト吸入は、心停止ドナーにおける肺障害を緩和すると考えられる。			
以上の研究は「心停止ドナーにおける肺障害」の治療法の開発に貢献し、臨床肺移植におけるドナー肺不足対策に寄与するところが多い。			
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。			
なお、本学位授与申請者は、平成27年12月 9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			